

ГАЛАТА Кристина Александровна

СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ ФЕНОЛОВ
ПО РЕАКЦИИ РИТТЕРА

специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Екатеринбург
2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Шкляев Юрий Владимирович
доктор химических наук, профессор

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Масливец Андрей Николаевич
доктор химических наук, профессор, ФГБОУ
ВПО «Пермский государственный
национальный исследовательский университет

Бельская Наталия Павловна
доктор химических наук, ФГАОУ ВПО
«Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина»,
профессор кафедры технологии органического
синтеза

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный
университет»

Защита диссертации состоится «25» декабря 2013 года в 15.00 на заседании диссертационного совета Д. 212.285.08 на базе ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по адресу: 620002, г.Екатеринбург, ул. Мира, 28, третий учебный корпус, ауд. Х-420.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина».

Автореферат разослан «25» ноября 2013 года

Ученый секретарь диссертационного
совета, кандидат химических наук,
доцент

Т. А. Пospelова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Азотсодержащие гетероциклы являются чрезвычайно востребованными как в медицине, так и в технике - лекарственные препараты, фотоматериалы, полимеры, комплексообразователи и т.п. – лишь малая часть областей применения азотсодержащих гетероциклов. Методы их синтеза интенсивно разрабатывались с момента возникновения органической химии как науки и продолжают разрабатываться в настоящее время во все возрастающем объеме.

Методы получения азотсодержащих гетероциклов весьма разнообразны, однако большинство из них предполагает многостадийные схемы синтеза и использование труднодоступных, дорогих или токсичных реагентов. Более привлекательными выглядят интенсивно разрабатываемые в последнее время мультикомпонентные реакции, которые позволяют получить желаемые структуры в ходе одного процесса и, зачастую, приводящие к образованию веществ, синтез которых другими методами затруднителен или невозможен. Так, хорошо изучены реакции трехкомпонентной конденсации моно-, ди- и триалкилбензолов, а также анизолов, диалкоксибензолов и т.п. соединений с α -разветвленными альдегидами и нитрилами в условиях кислотного катализа, приводящие к образованию 3,4-дигидроизохинолинов, спиропирролиноциклогексадиенонов, неоспиранов, полигидроиндолов и других азотсодержащих гетероциклов. В то же время сведения об использовании фенолов в реакции трехкомпонентной конденсации в литературе отсутствуют, а доступность и высокая реакционная способность фенолов делает их весьма привлекательным объектом для синтеза азотсодержащих гетероциклов. Таким образом, исследование поведения фенолов в реакции трехкомпонентной конденсации с альдегидами и нитрилами является *актуальной задачей*.

Цель работы состояла в исследовании поведения 2,6- и 2,5-диалкилзамещенных фенолов в реакции трехкомпонентной конденсации с изомасляным альдегидом и нитрилами и изучении влияния заместителей в ароматическом ядре на направление реакции гетероциклизации.

Научная новизна. Выполнены исследования реакции трехкомпонентной конденсации с участием 2,6- и 2,5-диалкилзамещенных фенолов и их метилированных по кислороду аналогов. Показано, что взаимодействие 2,6-диметил- и 2,6-диизопропилфенолов, изомасляного альдегида и нитрила в среде концентрированной серной кислоты приводит к образованию 1-R-7,9-диалкил-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов с хорошими выходами. Синтез спиранов из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола методом трехкомпонентной конденсации является неэффективным из-за неустойчивости исходного арена в условиях кислотного катализа. 1-R-7,9-ди-*трет*-бутил-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-оны могут быть получены взаимодействием 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)фенола с нитрилами. Установлено, что трехкомпонентная конденсация 2,5-диалкилзамещенных фенолов (2,5-диметил-, 2-метил-5-изопропилфенолов), изомасляного альдегида и нитрилов в среде концентрированной серной кислоты приводит к образованию 1-R-6,9-диалкил-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов. Показано, что образование неоспирановой системы возможно только в случае использования 2,6-диметиланизола. На основе каскада реакций Байера-Риттера-Михаэля синтезирована ранее не описанная гетероциклическая система - 2,2-диметил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-1]акридин-6(7H)-он.

Практическая значимость. Разработан простой в реализации и основанный на доступных исходных соединениях эффективный метод синтеза новых 2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов. Проведенные биологические исследования показали, что некоторые из данных соединений проявляют антиоксидантную активность и являются перспективными объектами для дальнейших биологических испытаний. Разработан метод синтеза новых 2,2-диметил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-1]акридин-6(7H)-онов, на примере которого нами показана эффективность стратегии “внутримолекулярная

деароматизация арена/внутримолекулярное 1,4-сопряженное присоединение” для получения сложных полициклических гетероциклов.

Публикации и апробация работы. По материалам диссертации опубликованы 3 статьи, в т.ч. 2 статьи в журналах из списка ВАК и тезисы 8 докладов. Материалы работы докладывались на итоговых конференциях ИТХ УрО РАН (2010, 2011), Международных конференциях в Казани (2011), Железноводске (2011), Санкт-Петербурге (2010), Перми (2010, 2012), Москве (2012), Ереване (2012).

* * *

Работа выполнена в соответствии с планом работ ИТХ УрО РАН (номер госрегистрации 01.2.007 01071, а также программы Президиума РАН по теме «Разработка методов синтеза гетероциклических соединений с заданными биологическими и физико-химическими свойствами» (2009-2011), грантов РФФИ 11-03-00367-а и 13-03-00184-а, а также гранта ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2013 годы» (государственный контракт № 11.519.11.2033.)

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), приложения, выводов и списка литературы (167 наименований). Диссертация изложена на 197 страницах текста, содержит 7 рисунков, 61 таблица.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Литературный обзор «Методы синтеза азотсодержащих спироциклогексадиенонов»

Литературный обзор включает данные по получению азаспироциклогексадиенонов.

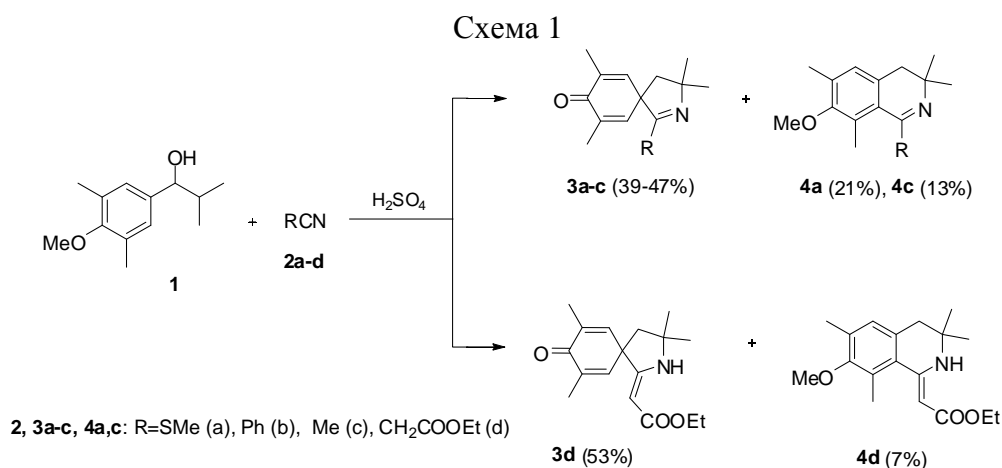
2. Обсуждение результатов

Глава «Обсуждение результатов» включает данные по синтезу 2-азаспироциклогексадиенонов на основе фенолов по реакции Риттера.

2.1. Синтез азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера

Открытая в середине 20-ого века реакция Риттера почти сразу нашла применение для синтеза не только амидов кислот, но и разнообразных гетероциклических соединений. На основе реакции Риттера был предложен удобный метод получения производных 3,4-дигидроизохинолина взаимодействием спиртов ряда 2-метил-1-арилпропан-1- и -2-олов с нитрилами в условиях кислотного катализа. При этом было установлено, что в случае использования в реакции спиртов, содержащих только одну алкокси-группу в *пара*-положении ароматической составляющей, вместо 1-*R*-3,4-дигидроизохинолинов образуются 1-*R*-3,3-диметил-2-азаспиро-[4,5]дека-6,9-диен- или 1,6,9-триен-8-оны.

В продолжение систематических исследований по изучению путей гетероциклизации в ряду 2-метил-1-арилпропан-1-олов по реакции Риттера в зависимости от природы и положения заместителей в ароматическом кольце карбинола нами было изучено взаимодействие 1-(3,5-диметил-4-метокси)-2-метилпропан-1-ола **1** с нитрилами в условиях катализа концентрированной серной кислотой. Установлено, что в результате взаимодействия карбинола **1** и нитрилов **2a-d** образуются как 2-азаспиро[4.5]декановые системы **3a-c**, так и 1-*R*-7-метокси-3,3,6,8-тетраметил-3,4-дигидроизохинолины **4a, c, d** (Схема 1). В реакции с участием бензонитрила **2b** изохинолин образуется в следовых количествах.



Строение спиранов **3a-d** и изохинолинов **4a, c, d** установлено на основании данных ЯМР ¹H-, а так же ЯМР ¹³C-, масс-, ИК спектров и данных элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **3a-d** присутствуют синглеты гем-диметильной группы C³(CH₃)₂ (δ_H 1.40-1.49 м.д.), метильных групп при атомах C⁷ и C⁹ (δ_H 1.81-1.94 м.д.), метиленовой группы C⁴H₂ (δ_H 2.06-2.19 м.д.) и винильных протонов H⁶ и H¹⁰ (δ_H 6.47-6.79 м.д.). Существование спирановой системы **3d** в енаминной форме подтверждается наличием синглета винильного протона (δ_H 3.90 м.д.) и уширенного синглета, соответствующего NH-группе (δ_H 8.26 м.д.). Строение соединения **3c** подтверждено данными PCA (рис.1).

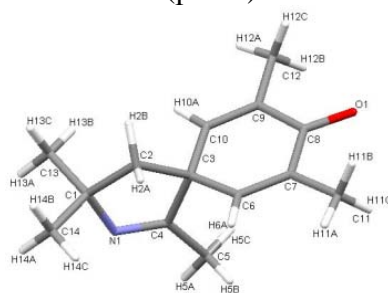
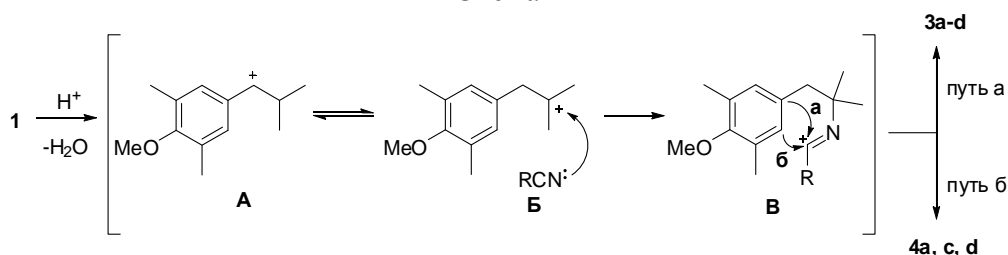


Рис. 1. Строение молекулы соединения **3c** по данным PCA

В спектрах ЯМР ¹H продуктов **4a, c, d** присутствуют синглеты гем-диметильной группы C³(CH₃)₂ (δ_H 1.14-1.19 м.д.), метильных групп при атомах C⁶ и C⁸ (δ_H 2.27-2.48 м.д.), метиленовой группы C⁴H₂ (δ_H 2.49-2.65 м.д.), метокси-группы (δ_H 3.69-3.71 м.д.) и ароматического протона H⁵ (во всех случаях δ_H 6.81 м.д.). Существование изохинолина **4d** в енаминной форме подтверждается наличием синглета винильного протона (δ_H 4.82 м.д.) и уширенного синглета, соответствующего NH-группе (δ_H 9.06 м.д.).

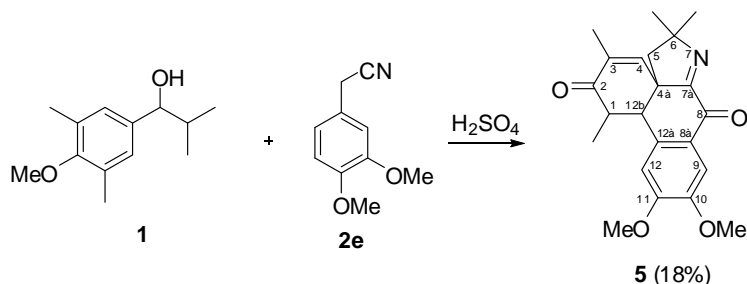
Предполагаемый механизм реакции включает протонирование карбинола **1**, отщепление молекулы воды и образование вторичного карбокатиона **A**, находящегося в равновесии с третичным карбокатионом **Б**, к которому происходит присоединение нитрила (Схема 2). Спирановые системы **3** являются результатом *inco*-циклизации карбиммониевого иона **С** вследствие *para*-ориентирующего действия метокси-группы (путь а). Формирование производных 3,4-дигидроизохинолина **4** можно объяснить *орто*-циклизацией иона **С**, связанной с согласованным влиянием двух метильных групп (путь б).

Схема 2



В результате взаимодействия карбинола **1** с 3,4-диметоксифенилацетонитрилом **2e** происходит образование 10,11-диметокси-1,3,6,6-тетраметил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[d,f]индол-2,8-диона **5**, который удалось выделить методом колоночной хроматографии с выходом 18 % (Схема 3). Строение неоспиродиенона **5** установлено на основании данных ЯМР ^1H -, а так же ЯМР ^{13}C -, масс-, ИК спектров и данных элементного анализа. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **5** в CDCl_3 наблюдаются сигналы ароматических протонов H^9 и H^{12} , проявляющихся в виде двух синглетов при δ_{H} 7.63 м.д. и δ_{H} 6.85 м.д., сигналы протонов H^5_{A} и H^5_{B} в виде дублетов (АВ-система) при δ_{H} 2.41 м.д и δ_{H} 2.46 м.д. ($^2J = 13.5$ Гц), сигнал протона H^4 в виде уширенного синглета при δ_{H} 1.45 м.д. с интегральной интенсивностью 1H каждый. Сигналы протонов H^1 и H^{12b} накладываются друг на друга и проявляются в спектре в виде мультиплета при δ_{H} 3.46 м.д. Так же в спектре ЯМР ^1H присутствуют 2 синглета гем-диметильной группы $\text{C}^6(\text{CH}_3)_2$ (δ_{H} 1.45 и 1.47 м.д.), синглет метильной группы при атоме C^1 (δ_{H} 1.51 м.д.) и дублет метиленовой группы при атоме C^3 (δ_{H} 1.64 м.д., $^4J = 1.2$ Гц).

Схема 3



Строение неоспиродиенона **5** подтверждено методом РСА (рис.2).

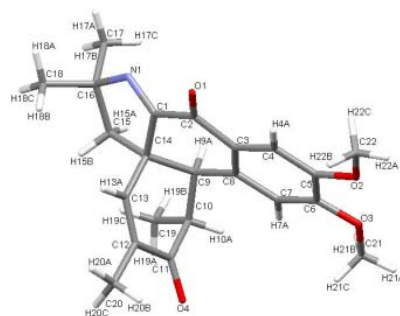
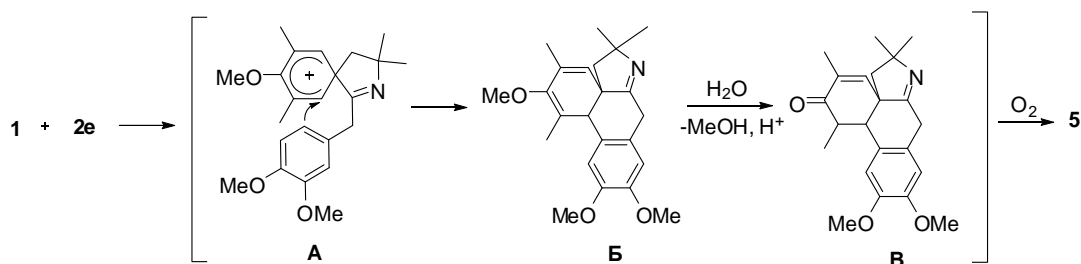


Рис. 2. Строение молекулы соединения **5** по данным РСА

Формирование неоспиродиенона **5** происходит за счет внутримолекулярной циклизации промежуточного спиро-σ-комплекса **A** с образованием енолового эфира **B**, гидролиз которого в ходе реакции приводит к неоспироенону **B**. Соединение **B** в форме свободного основания неустойчиво и легко окисляется кислородом воздуха по атому C^8 , как это описано в литературе, что и приводит к продукту **5** (Схема 4).

Схема 4

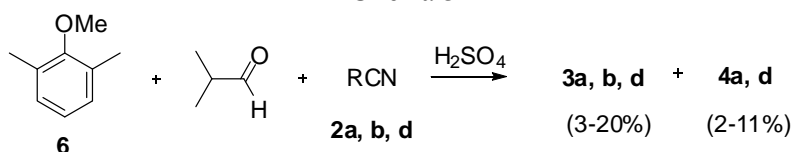


Известно, что производные 1-R-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолинов и 1-R-3,3-диметил-2-азаспиро-[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов могут быть получены не только взаимодействием соответствующих 2-метил-1-арилпропан-1-олов с нитрилами, но и

трехкомпонентной конденсацией активированного арена, изомасляного альдегида и нитрилов. Карбокатион, образующийся в классической реакции Риттера в результате протонирования карбинола, в случае трехкомпонентной конденсации формируется *in situ* при взаимодействии активированного арена и протонированной формы изомасляного альдегида. Таким образом, в качестве альтернативы реакции 1-(3,5-диметил-4-метокси)-2-метилпропан-1-ола **1** с нитрилами нами было изучено взаимодействие 1,3-диметил-2-метоксибензола **6**, изомасляного альдегида и нитрилов **2** в условиях катализа концентрированной серной кислотой.

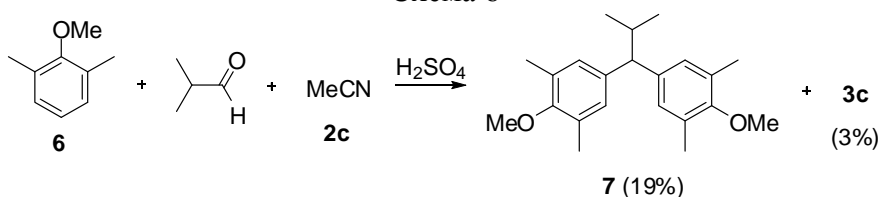
Установлено, что трехкомпонентная конденсация **6**, изомасляного альдегида и нитрилов **2a, b, d**, как и в варианте реакции с карбинолом **1**, приводит к образованию смесей 2-азаспиро[4.5]декановых систем **3a, b, d** и 1-R-3,4-дигидроизохинолинов **4a, d**, но с меньшими выходами (Схема 5). В реакции с участием бензонитрила **2b** изохинолин образуется в следовых количествах.

Схема 5



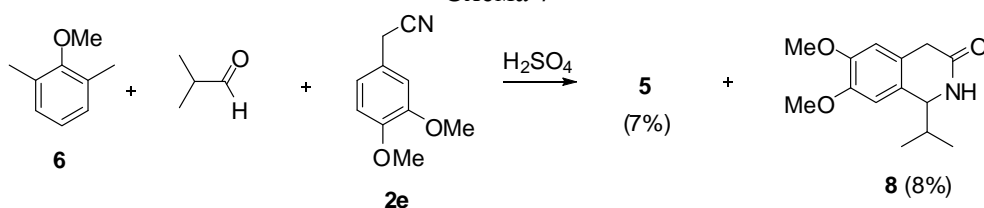
В случае ацетонитрила **2c** из реакционной массы удастся выделить спираи **3c** с выходом всего 3%, а 7-метокси-3,3,6,8-тетраметил-3,4-дигидроизохинолин **4c** образуется в следовых количествах. Основным продуктом реакции является 5,5'-(2-метилпропан-1,1-диил)-бис-(2-метокси-1,3-диметилбензол) **7**, который был выделен с выходом 19% (Схема 6).

Схема 6



При проведении трёхкомпонентной конденсации **6**, изомасляного альдегида и 3,4-диметоксифенилацетонитрила **2e** наряду с 10,11-диметокси-1,3,6,6-тетраметил-1,5,6,12b-тетрагидродибензо[d,f]индол-2,8-дионом **5** (7%) из реакционной массы так же был выделен 1-изопропил-6,7-диметокси-1,2-дигидроизохинолин-3(4H)-он **8** с выходом 8%, который образуется за счет атаки протонированной формы изомасляного альдегида на **2e** (Схема 7).

Схема 7



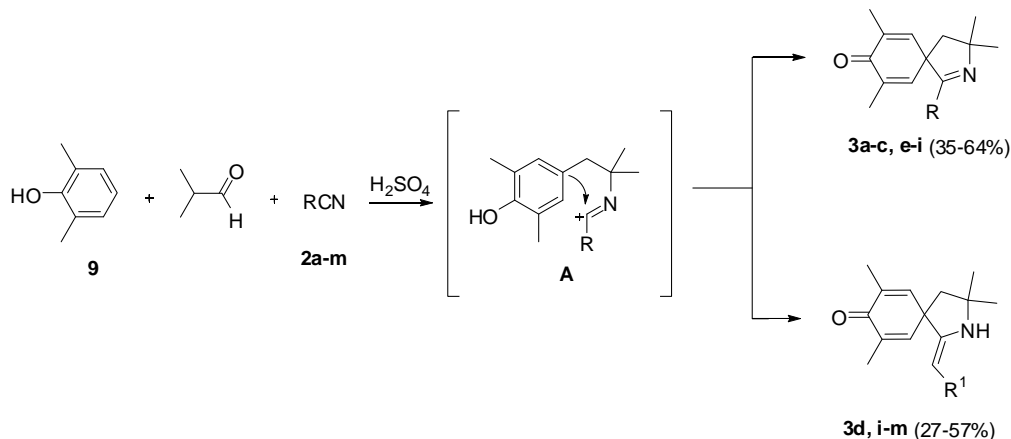
2.2. 2,6-диалкилфенолы в синтезе 2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов

В продолжение работ по изучению возможности синтеза 2-азаспироновых систем методом трехкомпонентной конденсации, мы исследовали взаимодействие изомасляного альдегида, нитрила и замещенных фенолов в условиях катализа концентрированной серной кислотой. Понятно, что использование в качестве ароматической компоненты фенолов вместо анизолов обеспечит более высокую реакционную способность аренов в реакциях электрофильного замещения, и является привлекательным с точки зрения доступности исходных реагентов.

С целью разработки метода селективного синтеза 1-R-замещенных 3,3,7,9-тетраметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен-8-онов была изучена трехкомпонентная конденсация с

участием 2,6-диметилфенола **9**. Как удалось показать, взаимодействие 2,6-диметилфенола **9**, изомасляного альдегида и нитрилов **2a-m** приводит к образованию 3,3,7,9-тетраметил-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов **3a-m** с выходами 27-64% (Схема 8). Реакции протекают селективно, в отличие от трехкомпонентной конденсации с 1,3-диметил-2-метоксибензолом **6**. Образования производных 3,4-дигидроизохинолина в этом случае зафиксировано не было.

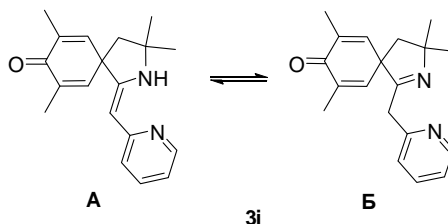
Схема 8



2, 3a-c, e-i: R=SMe (**a**), Ph (**b**), Me (**c**), CH₂COOEt (**d**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃CH₂ (**e**), 2-Py (**f**), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (**g**), PhCH₂ (**h**), (Py-2-yl)methyl (**i**), CH₂COOMe (**j**), CH₂CONH₂ (**k**), (benzimidazol-2-yl)methyl (**l**), (benzothiazol-2-yl)methyl (**m**)
3d, i-m: R¹=COOEt (**d**), COOMe (**i**), CONH₂ (**k**), benzimidazol-2-yl (**l**), benzothiazol-2-yl (**m**)

Первоначальная атака 2,6-диметилфенола протонированной формой изомасляного альдегида происходит в *пара*-положение к ОН-группе, а спирановые системы **3** являются результатом *инсо*-циклизации промежуточного карбиммониевого иона **A**, вследствие *пара*-ориентирующего действия ОН-группы (Схема 8). Константы соединений **3a-d** совпадают с описанными ранее. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **3e-m** присутствуют синглеты гем-диметильной группы C³(CH₃)₂ (δ_H 1.37-1.53 м.д.), метильных групп при атомах C⁷ и C⁹ (δ_H 1.76-1.94 м.д.), метиленовой группы C⁴H₂ (δ_H 2.00-2.20 м.д.) и винильных протонов H⁶ и H¹⁰ (δ_H 6.23-6.93 м.д.). Существование спирановых систем **3i-m** в енаминной форме подтверждается наличием синглета винильного протона в области 4.10-4.92 м.д. и уширенного синглета, соответствующего NH-группе, в области 8.37-8.90 м.д. Согласно данным ЯМР ¹H спектров соединение **2i** в растворе (CDCl₃) находится в виде смеси двух таутомерных форм – енаминной и иминной в соотношении 4:1 (Схема 9).

Схема 9

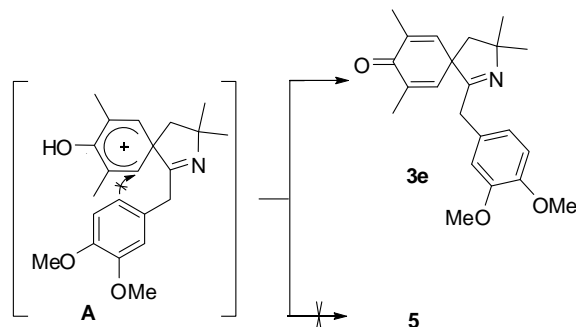


Так, в спектре ЯМР ¹H наблюдается двойной набор сигналов протонов метильных групп C³(CH₃)₂ (δ_H 1.49 м.д. и δ_H 1.44 м.д.), C⁷CH₃ и C⁹CH₃ (δ_H 1.93 м.д. и δ_H 1.78 м.д.), для группы C⁴H₂ (δ_H 2.13 м.д. и δ_H 2.04 м.д.) и двойной набор сигналов протонов пиридинового кольца. Енаминная форма **A** подтверждается наличием в спектре синглета при 4.70 м.д., соответствующего винильному протону и уширенного синглета при 8.86 м.д., соответствующему NH-группе. Иминная форма **B** подтверждается синглетом при 3.61 м.д., который соответствует группе CH₂Py.

Впервые при использовании в качестве нитрила 3,4-диметоксифенилацетонитрила **2e** удалось выделить 2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-оновую систему **3e**. Образование спирана **3e** в варианте трехкомпонентной конденсации с участием **9** можно объяснить как

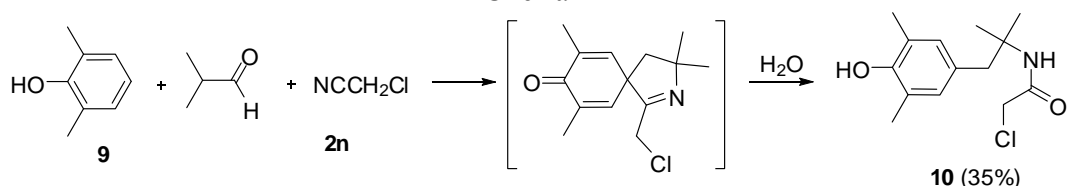
пониженным положительным зарядом σ -комплекса **A** за счет влияния фенольного гидроксила, так и большей легкостью стабилизации σ -комплекса **A** за счет выброса протона из фенольного гидроксила, вследствие чего повторной циклизации с образованием неоспироеноновой системы **4**, как это наблюдалось в реакции с 1,3-димети-2-метоксибензолом **1**, не происходит (Схема 10).

Схема 10



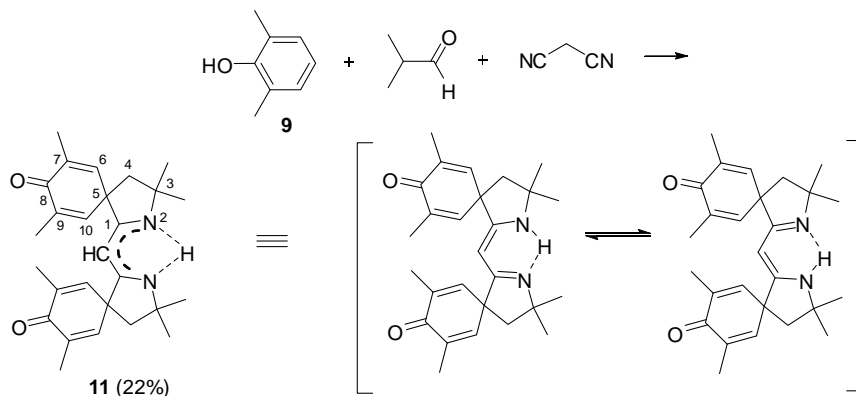
Следует отметить, что в трехкомпонентное взаимодействие 2,6-диметилфенола **9**, изомасляного альдегида и хлорацетонитрила **2n** приводит к образованию амида **10**, образующегося в результате диенон-фенольной перегруппировки соответствующего спираана, однако зафиксировать образование 1-(хлорметил)-3,3,7,9-тетраметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-она удастся только при проведении ТСХ и хромато-масс-спектрометрического анализа реакционной массы непосредственно после проведения реакции (Схема 11).

Схема 11



Трехкомпонентное взаимодействие 2,6-диметилфенола **9**, изомасляного альдегида и малондинитрила приводит к образованию соединения **11** - продукта реакции по обеим нитрильным группам малондинитрила (Схема 12).

Схема 12



Строение соединения **11** подтверждено спектрами ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N и двумерными корреляционными экспериментами ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC; ^1H - ^{15}N HMBC. Как и в случае бис-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метана спектры ^1H и ^{13}C содержат один набор сигналов, соответствующий "симметричной" структуре **11**. Интегральные интенсивности синглетов метильных групп при C^3 (δ_{H} 1.42 м.д.) и при C^7 (δ_{H} 1.85 м.д.) соответствуют 12 протонам, а синглета метиленовых протонов (δ_{H} 2.02 м.д.) — четырем протонам, по сравнению с интенсивностью метинового протона (δ_{H} 3.80 м.д.). Сигнал NH-протона в растворе CDCl_3 занимает область от 2 до 6 м.д. и плохо отличим от нулевой линии, но в

растворе ДМСО- d_6 проявляется в виде широкой линии с центром примерно при 9 м.д. и шириной около 200 Гц. Значение химического сдвига метинового углерода (δ_C 78.87 м.д.) соответствует усредненной гибридизации между sp^2 и sp^3 . В эксперименте 1H - ^{15}N НМВС проявляется только один сигнал азота, связанного спин-спиновым взаимодействием через три связи с метиновым протоном и протонами групп C^4H_2 и $C^3(CH_3)_2$. Величина химического сдвига азота (δ_N 220.2 м.д.) представляет собой, на наш взгляд, среднее значение между сдвигами енаминного и иминного азотов, что подтверждается значениями сдвигов ^{15}N , измеренными для близких структурных аналогов – соединений **3a** и **3i** с фиксированными таутомерными формами (рис. 3).

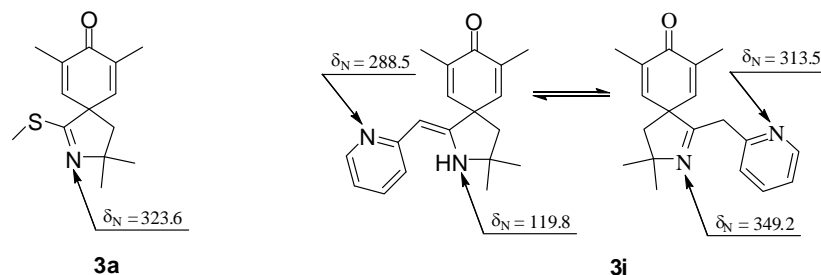
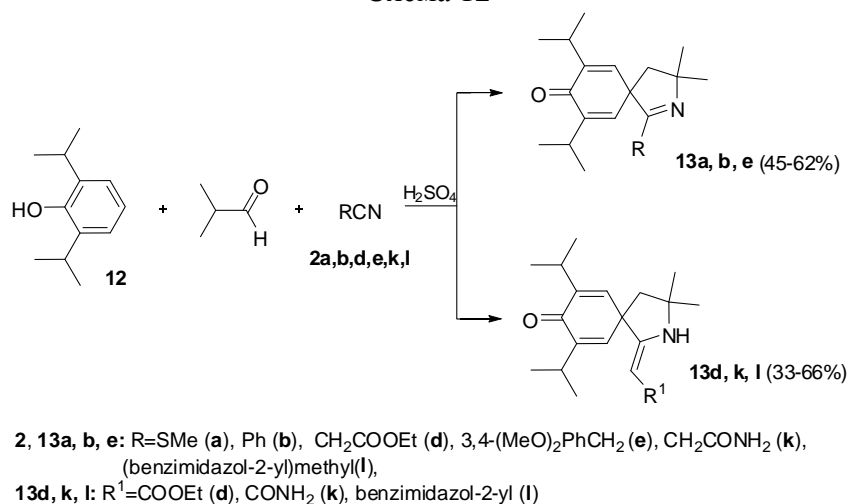


Рис. 3. Химические сдвиги ^{15}N модельных структур **3a** и **3i**.

Совокупность спектральных данных позволяет утверждать, что исследуемое соединение существует в растворе в виде симметричной структуры **11** с распределенным зарядом, вероятно, вследствие быстрого вырожденного перехода от одной енаминоазометиновой формы к другой и, таким образом, нам удалось показать, что имин-енаминная таутомерия характерна не только для дипирролметанов, но и их частично восстановленных аналогов.

В продолжение работ по изучению трехкомпонентной конденсации с участием 2,6-диалкилфенолов было исследовано взаимодействие 2,6-диизопропилфенола **12**, изомасляного альдегида и нитрилов **2a, b, d, e, k, l** в условиях кислотного катализа. Установлено, что в этом случае происходит образование 1-R-7,9-диизопропил-3,3-диметил-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов **13** с выходами 33-66% (схема 12).

Схема 12

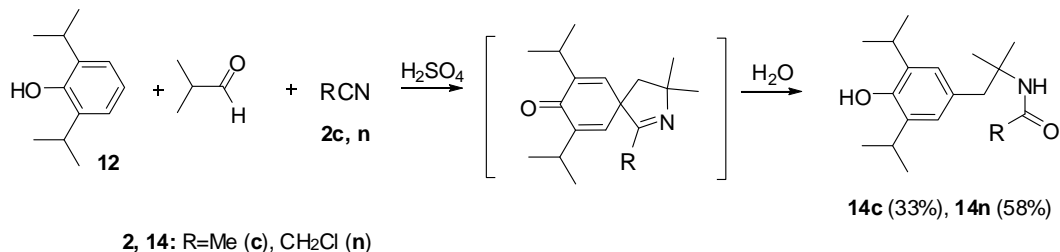


Строение спироанов **13** подтверждено данными масс-, ИК-, ЯМР 1H и ^{13}C -спектров. Так, в спектрах ЯМР 1H соединений **13a, b, e** присутствуют сигналы протонов изопропильных групп в виде двух дублетов (δ_H 1.0-1.05 м.д., 3J =6.9-7.5 Гц и 1.06-1.15 м.д., 3J =6.6-7.2 Гц) с интегральной интенсивностью 6H каждый и уширенного септета (δ_H 3.03-3.11 м.д) с интегральной интенсивностью 2H. Для продуктов **13d, k, l** изопропильные группы проявляются в спектрах в виде дублетов (δ_H 1.05-1.06 м.д., 3J =6.6-7.2 Гц) с интегральной интенсивностью 12H и септетов (δ_H 2.99-3.02 м.д.) с интегральной интенсивностью 2H. Так же в спектре ЯМР 1H спироанов **13** наблюдаются синглеты гем-диметильной группы $C^3(CH_3)_2$ (1.45-1.64 м.д.), метиленовой группы C^4H_2 (δ_H 2.07-2.24 м.д.) и винильных протонов H 6 и H 10

(δ_{H} 6.10-6.67 м.д.). Соединения **13d**, **k**, **l** находятся в енаминной форме, что подтверждается наличием в ЯМР ^1H спектрах синглета винильного протона (δ_{H} 4.16-4.52 м.д.) и уширенного синглета, соответствующего NH-группе (δ_{H} 8.03-9.00 м.д.).

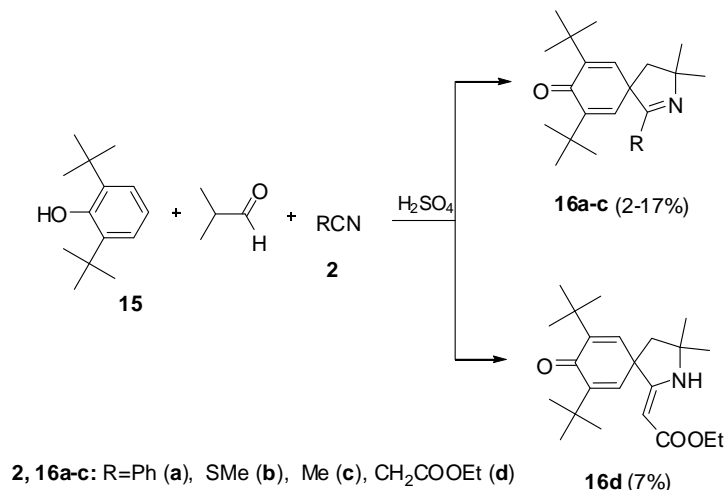
В синтезах с ацетонитрилом **2c** и хлорацетонитрилом **2n** образование спиранов удалось зафиксировать только при хромато-масс-спектрометрическом анализе реакционных масс непосредственно после проведения реакций. В процессе выделения спираны легко гидролизуются и переходят в амиды **14c**, **n** с выходами 33% и 58%, соответственно (Схема13).

Схема 13



Продолжая изучение трехкомпонентной конденсации с участием 2,6-диалкилфенолов мы ввели во взаимодействие с нитрилами **2a-d** и изомасляным альдегидом 2,6-ди-*трет*-бутилфенол **15**. Исследование показало, что в данном случае образование спирановых систем **16a-d** происходит с низкими выходами (2-17%) (Схема 14). Вероятно, подобный результат связан с неустойчивостью исходного фенола **15** в условиях реакции, а именно изомеризацией **15**, в том числе внутри- и межмолекулярным переносом *трет*-бутильных групп. Так, в реакционных смесях, согласно данным ХМС, помимо спиранов **16**, присутствуют 2,4-ди-*трет*-бутилфенол, *пара*- и *мета*-трет-бутилфенол, 2,4,6-три-*трет*-бутилфенол. Попытки оптимизировать условия реакции не привели к увеличению выходов целевых продуктов. Таким образом, синтез спиранов из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола методом трехкомпонентной конденсации является неэффективным из-за неустойчивости исходного арена в условиях кислотного катализа.

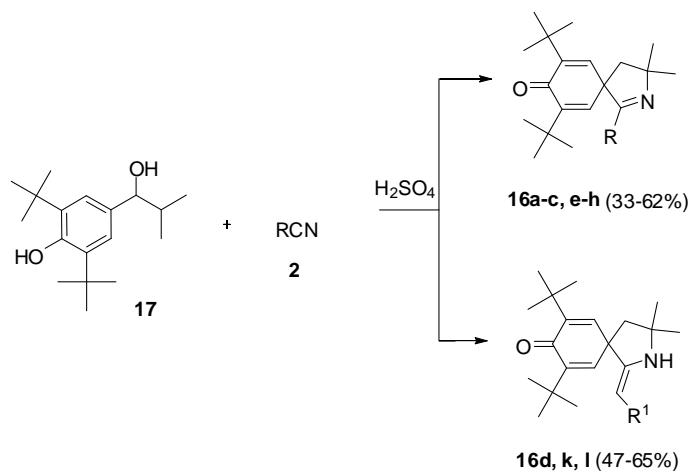
Схема 14



Строение спиранов **16a-d** подтверждается данными масс-, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров. Так в спектрах ЯМР ^1H наблюдаются синглеты гем-диметильной группы $\text{C}^3(\text{CH}_3)_2$ (δ_{H} 1.41-1.50 м.д.), *трет*-бутильных групп при атомах C^7 и C^9 (δ_{H} 1.21-1.23 м.д.) с интегральной интенсивностью 18H, метиленовой группы C^4H_2 (δ_{H} 2.07-2.16 м.д.). Винильные протоны H^6 и H^{10} в спектрах ЯМР ^1H проявляются в виде синглета (6.33-6.62 м.д.) с интегральной интенсивностью 2H. Соединение **16d** находится в енаминной форме, что подтверждается наличием в ЯМР ^1H спектре синглета винильного протона (δ_{H} 4.16 м.д.) и уширенного синглета NH-группы (δ_{H} 8.04 м.д.).

1-R-7,9-ди-*трет*-бутил-3,3-диметил-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-оны **16** были также получены по классической реакции Риттера взаимодействием предварительно полученного 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)фенола **17** с нитрилами **2a-h**, **k**, **l** с выходами 33-64% (Схема 15). Таким образом, в реакцию удалось ввести большой ряд нитрилов и существенно увеличить выходы спироновых систем по сравнению с трехкомпонентным синтезом.

Схема 15



2, 16a-c, e-h: R=SMe (**a**), Ph (**b**), Me (**c**), CH_2COOEt (**d**), 3,4-(MeO) $_2C_6H_3CH_2$ (**e**), 2-Py (**f**), 3,4-(MeO) $_2C_6H_3$ (**g**), PhCH $_2$ (**h**), CH_2CONH_2 (**k**), (benzimidazol-2-yl)methyl(**l**)
16d, k, l: R 1 =COOEt (**d**), CONH $_2$ (**k**), benzimidazol-2-yl (**l**)

Строение соединения **16h** доказано данными РСА (рис.4).

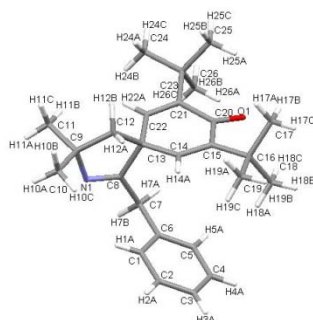
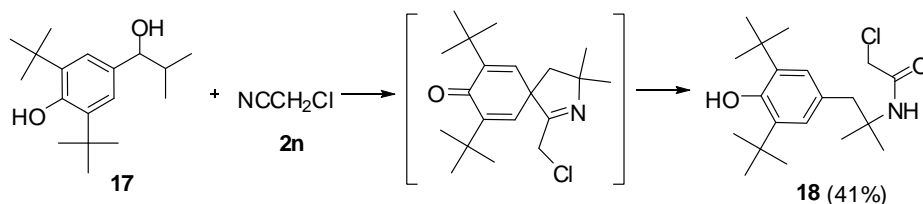


Рис. 4. Строение молекулы соединения **16h** по данным РСА

При реакции карбинола **17** с хлорацетонитрилом **2n** спироновая система была зафиксирована только по данным ХМС реакционной массы. Данное соединение легко претерпевает диенон-фенольную перегруппировку и превращается в амид **18**, который был выделен с выходом 41% (Схема 16).

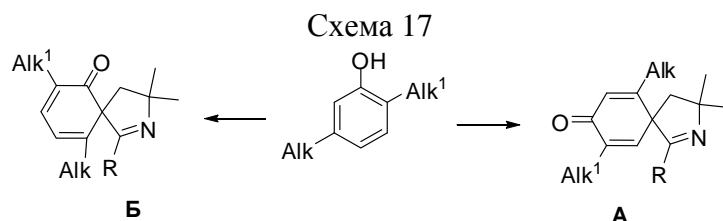
Схема 16



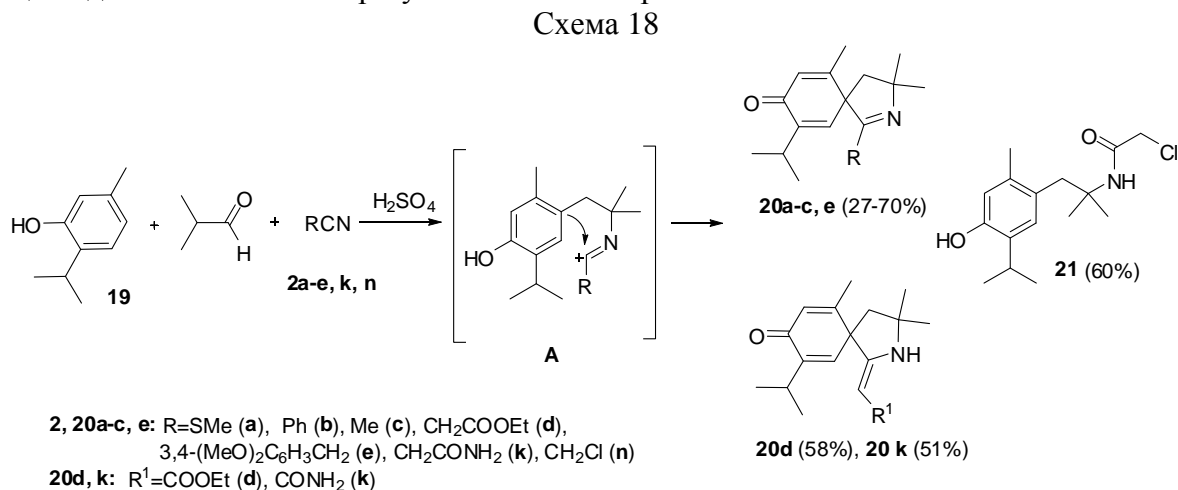
2.3. 2,5-Диалкилфенолы в синтезе 2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов

В продолжение исследований по изучению поведения замещенных фенолов в реакции трехкомпонентной конденсации было изучено взаимодействие 2,5-диалкилфенолов, изомасляного альдегида и нитрилов в условиях катализа концентрированной серной

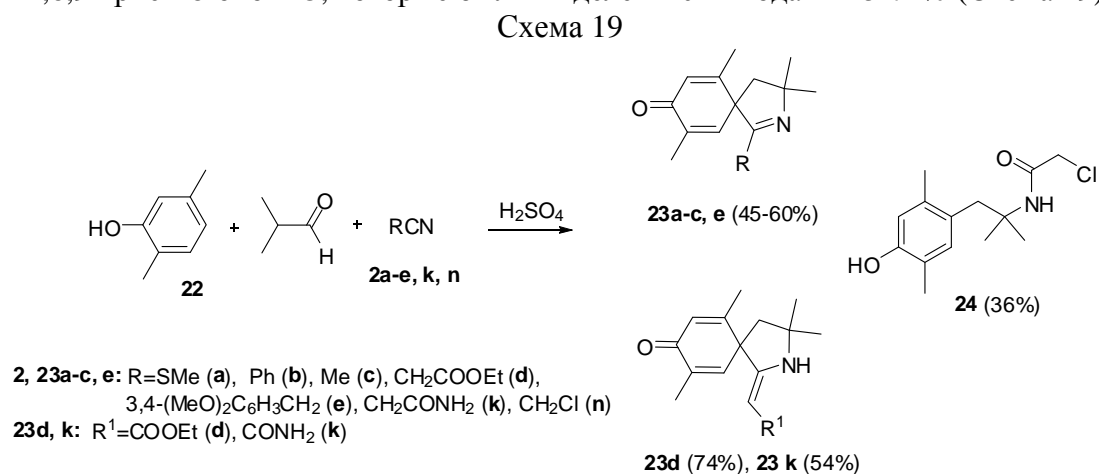
кислотой. В случае 2,5-диалкилфенолов атака арена протонированной формой изомасляного альдегида возможна как в *орто*-, так и в *пара*-положения к фенольной группе, вследствие чего можно было бы ожидать образования двух типов спирановых систем - 2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов (**A**) и 2-азаспиро[4.5]дека-1,7,9-триен-6-онов (**B**) (Схема 17).



Установлено, что взаимодействие 2-изопропил-5-метилфенола **19**, изомасляного альдегида и нитрилов **2a-e, k, n** в условиях катализа концентрированной серной кислотой приводит к образованию 1-R-9-изопропил-3,3,6-триметил-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов **20** с выходами 27-70% (Схема 18). Образования 2-азаспиро[4.5]дека-1,7,9-триен-6-онов зафиксировано не было. Таким образом, в данном случае реализуется только *пара*-атака 2-изопропил-5-метилфенола **19** протонированной формой изомасляного альдегида, поскольку *орто*-положение стерически менее доступно, в результате чего реакция идет селективно и образуются только спираны **20**.



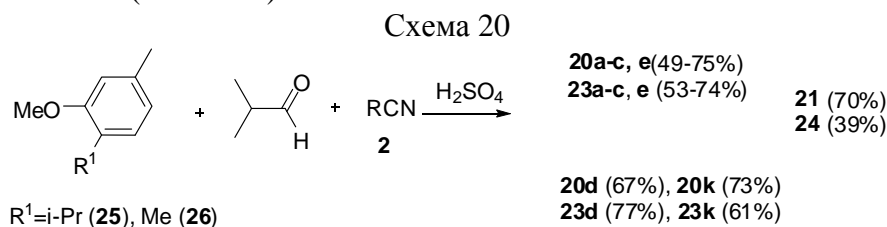
Аналогично ведет себя в реакции трехкомпонентной конденсации и 2,5-диметилфенол **22**, в результате чего происходит образование 1-R-3,3,6,9-тетраметил-2-азаспиро[4.5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов **23**, которые были выделены с выходами 45-74% (Схема 19).



Строение спиранов **20** и **23** подтверждено данными масс-, ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C-спектров. Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **20**, **23** присутствуют синглеты гем-диметильной группы C³(CH₃)₂ (δ_H 1.43-1.52 м.д.). Сигналы протонов H⁴_A и H⁴_B проявляются в виде двух дублетов

(АВ-система) (δ_{H} 1.95-2.12 м.д. и δ_{H} 2.07-2.24 м.д., $^2J=9.0-15.0$ Гц). В спектрах соединений **20** присутствуют дублеты (δ_{H} 1.04-1.10 м.д., $^3J=6.9$ Гц) и дублеты септетов (δ_{H} 2.96-3.07 м.д., $^3J=6.9$ Гц, $^4J=0.9-1.1$ Гц) или уширенные септеты, относящиеся к сигналам протонов изопропильной группы, а так же дублеты метильной группы C^6CH_3 (δ_{H} 1.80-1.93 м.д., $^4J=1.2-1.5$ Гц). Для продуктов **20** сигнал винильного протона H^{10} проявляется в виде дублета ($^4J=1.2$ Гц) или уширенного синглета (δ_{H} 6.33-6.74 м.д.), а сигнал протона H^7 – в виде мультиплета или уширенного синглета (δ_{H} 6.15-6.26 м.д.). Сигналы протонов метильных групп C^6CH_3 и C^9CH_3 в ЯМР ^1H спектрах продуктов **23** проявляются в виде двух дублетов (1.67-1.90 м.д., $^4J=0.9-1.5$ Гц и 1.73-1.95 м.д., $^4J=0.9-1.5$ Гц). Сигналы винильных протонов H^7 и H^{10} для соединений **23** проявляются в виде мультиплетов или уширенных синглетов (δ_{H} 6.14-6.26 м.д. и δ_{H} 6.24-6.83 м.д.). Соединения **20d, k** и **23d, k** находятся в енаминной форме, что подтверждается наличием в ЯМР ^1H спектрах синглетов винильных протонов (δ_{H} 3.99-4.09 м.д) и уширенных синглетов NH-группы (δ_{H} 8.06-8.50 м.д.).

Для сравнения реакционной способности 2,5-алкилфенолов и их метилированных аналогов в реакцию трехкомпонентной конденсации были введены 2-метокси-1-изопропил-4-метилбензол **25** и 2-метокси-1,4-диметил-бензол **26**. Показано, что взаимодействие **25** или **26**, изомасляного альдегида и нитрилов **2** при катализе концентрированной серной кислотой, также как и в случае с 2,5-диалкилфенолами, приводит к образованию спирановых систем **20** или **23**, соответственно (Схема 20).



Необходимо отметить, что реакции с анизоллами, в отличие от аналогичных реакций с фенолами, протекают с меньшим осмолением и более высокими выходами продуктов. В результате взаимодействия **25** и **26**, изомасляного альдегида и 3,4-диметоксифенилацетонитрила **2e**, в отличие от реакции с 2-метокси-1,3-диметилбензолом **6**, получаются только 2-азаспиро[4.5]декановые системы **20e** и **23e**, образования неоспиранов по типу соединения **5** в этом случае не происходит.

В случае трехкомпонентного синтеза с участием как 2,5-диалкилзамещенных фенолов **19**, **20**, так и их метилированных аналогов **25**, **26**, изомасляного альдегида и хлорацетонитрила **2n** происходит образование амидов **21**, **24** (39-70%) (Схемы 18, 19, 20).

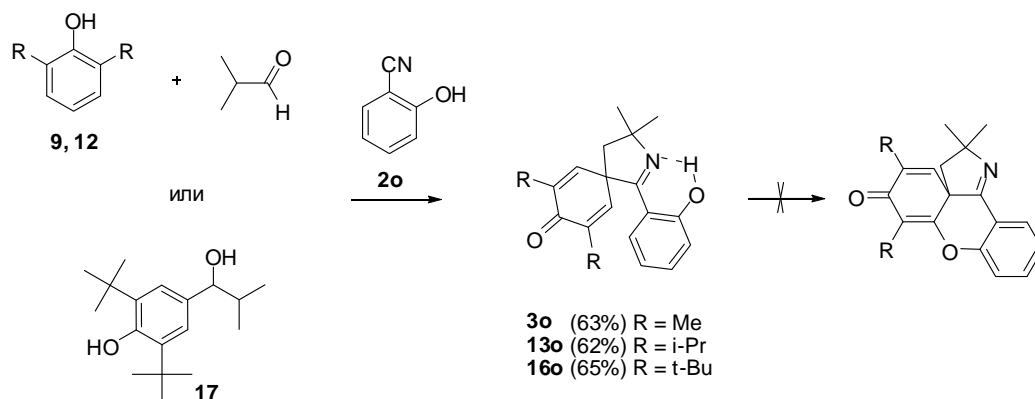
2.4. Каскад реакций Байера-Риттера-Михаэля. Синтез новой гетероциклической системы - 2,2-диметил-2,3,7а,8-тетрагидропирроло[3,2-1]акридин-6(7Н)-она

Внутримолекулярная реакция Михаэля с участием 4,4-дизамещенных-2,5-циклогексадиен-1-онов – это полезный синтетический метод для эффективного построения широко ряда полициклических гетероциклов и карбоциклов, в том числе фрагментов природных соединений и разнообразных биологически активных веществ. Мы предположили, что на основе конденсации арена, изомасляного альдегида и нитрила возможна реализация последовательности реакций “внутримолекулярная деароматизация арена с образованием спироциклогексадиенов/внутримолекулярное присоединение по Михаэлю” в “one-pot” варианте за счет использования нитрила с дополнительной нуклеофильной группой. Для оценки возможности этого превращения в настоящей работе исследовано взаимодействие замещенных фенолов, изомасляного альдегида, 2-гидрокси или 2-аминобензонитрилов **2o, p**.

Как удалось установить, взаимодействие 2,6-диметил- и 2,6-диизопропилфенолов **9** и **12**, изомасляного альдегида и 2-гидроксибензонитрила **2o** приводит к образованию только 1-(2-гидроксифенил)-7,9-диалкил-3,3-диметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-онов **3o** и **13o**,

с выходами 63% и 62%, соответственно. В результате реакции карбинола **17** с **2o** образуется 1-(2-гидроксифенил)-7,9-ди-*трет*-бутил-3,3-диметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-он **16o** с выходом 65% (Схема 21).

Схема 21

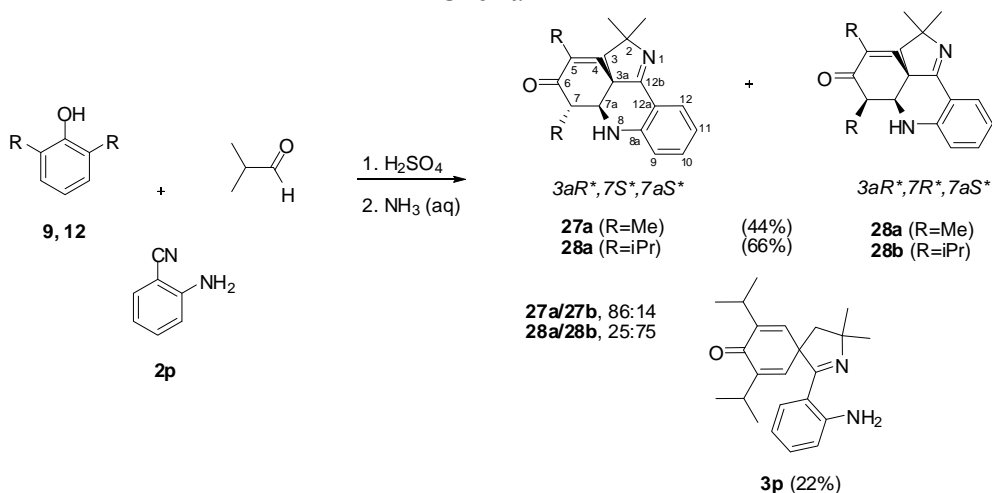


В случае соединений **3o**, **13o** и **16o** нам не удалось осуществить внутримолекулярную циклизацию по Михаэлю даже в присутствии ТЭА и EtONa. Наиболее вероятной причиной такого поведения является образование сильной внутримолекулярной водородной связи между фенольным гидроксильным и атомом азота пиррольного фрагмента спироановых систем **3o**, **13o** и **16o**. Данное заключение следует из анализа масс-спектров соединений **3o**, **13o** и **16o**, в которых интенсивность пика молекулярного иона составляет 26-63%, тогда как для других спироановых систем интенсивность пика молекулярного иона редко превышает 10%.

Использование 2-аминобензонитрила **2p** в качестве нитрильной компоненты в реакции трехкомпонентной конденсации привело к очень интересным результатам. Оказалось, что взаимодействие 2,6-диметил- и 2,6-диизопропилфенолов **9**, **12**, изомасляного альдегида и 2-аминобензонитрила **2p** при катализе концентрированной серной кислотой с последующей обработкой реакционной массы водным аммиаком приводит к образованию ранее не описанных 2,2-диметил-2,3,7а,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-онов в виде смесей диастереомеров **27a/27b** и **28a/28b** с выходами 44% и 66%, соответственно (Схема 22). Соотношения диастереомеров в смесях составляют **27a/27b**, 86:14 и **28a/28b**, 25:75. В случае 2,6-изопропилфенола **12** из реакционной массы так же был выделен спира́н **3p** с выходом 22 %.

Перекристаллизацией смеси **27a/27b** из этилацетата мажорный диастереомер **27a** был выделен в индивидуальном виде. Смесь пирролоакридинов **28a/28b** удалось разделить методом колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего были получены индивидуальные диастереомеры.

Схема 22



На основании данных ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY для соединений **27a**, **28a** и **28b** было установлено, что диастереомеры **27a**, **28a** имеют “псевдоэкваториальное” расположение R-группы при атоме C-7, а диастереомер **27b** – “псевдоосиальное”, а конфигурация связанных узловых атомов C-3a, C-7a в этих соединениях не меняется. Так, в спектрах ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY соединений **27a**, **28a** проявляются кросс-пики между протоном H-7 и неэквивалентными протонами H-3A и H-3B пиррольного фрагмента, а для соединений **28b** кросс-пики между этими протонами нет (рис.5). Из общих соображений принимаем, что конфигурация **27b** аналогична **28b**.

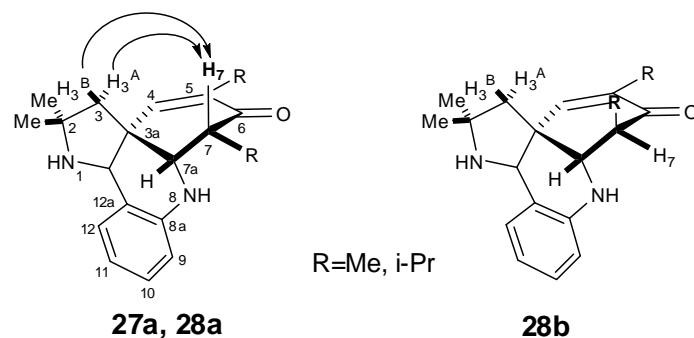


Рис. 5. Основные корреляции в 2D ^1H - ^1H NOESY спектрах для соединений **27a**, **28a**, **28b**.
Строение и конфигурация соединения **27a** подтверждена данными PCA (Рис. 6).

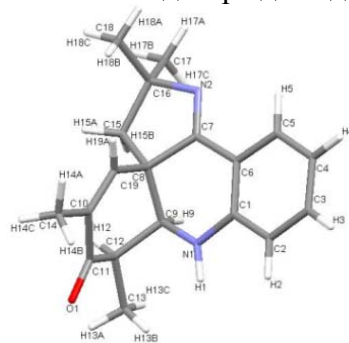
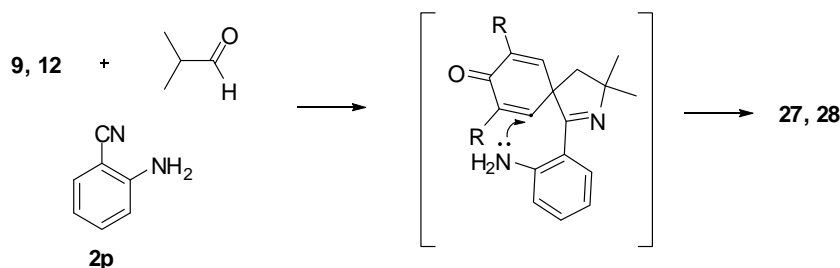


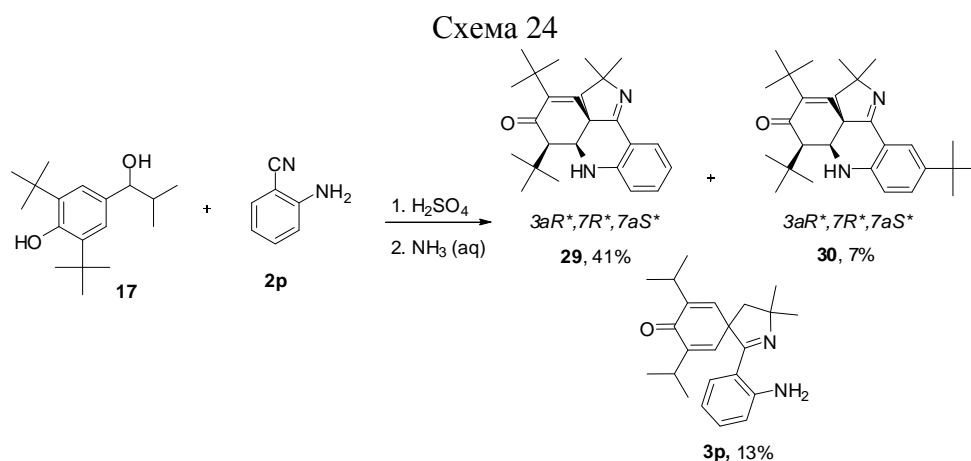
Рис. 6. Строение молекулы соединения **27a** по данным PCA

Образование пирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-онов в этом случае происходит за счет реализации каскада реакций Байера, Риттера и Михаэля. Первоначально происходит формирование спироциклогексадиеноновой системы, а затем протекает внутримолекулярное 1,4-сопряженное присоединение аминогруппы к циклогексадиеноновому фрагменту спира с образованием акридинов **27**, **28** (Схема 23).

Схема 23



Установлено, что взаимодействие 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)фенола **17** с 2-аминобензонитрилом **2p** приводит к образованию пирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-она **29** в качестве основного продукта реакции с выходом 41%. Помимо соединения **29** из реакционной массы методом колоночной хроматографии также удалось выделить пирролоакридин **30** с выходом 7% и спирановую систему **3p** с выходом 13%.



Структура **29** была однозначно доказана данными РСА (рис.7). Конфигурация атомов в соединении **29** совпадает с конфигурацией **28b**.

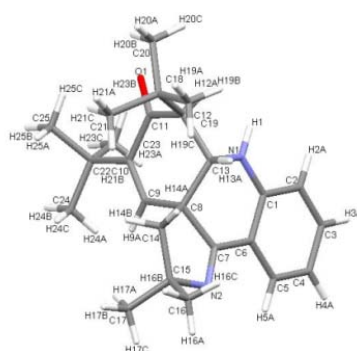
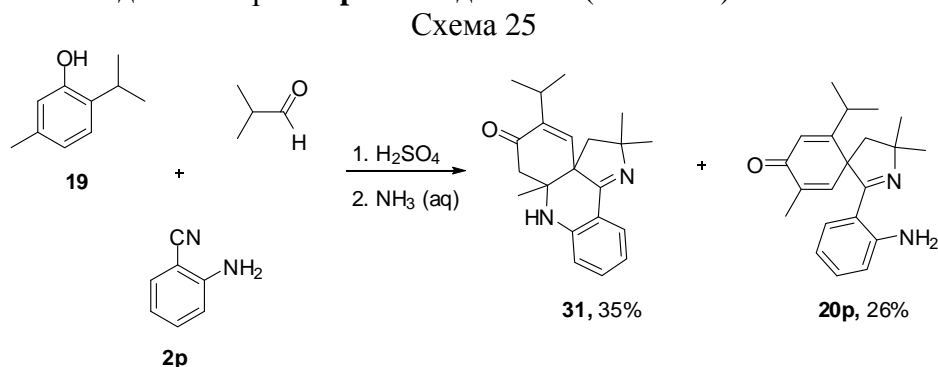


Рис. 7. Строение молекулы соединения **29** по данным РСА

На основании данных ЯМР 2D ^1H - ^1H NOESY было установлено, что конфигурация атомов в соединении **30** совпадает с конфигурацией атомов в пирролоакридине **29**. Образование пирролоакридина **30** возможно за счет алкилирования ароматического фрагмента спира **3p** при C^1 *трет*-бутилкатионом. В свою очередь *трет*-бутилкатион может образовываться в результате отщепления *трет*-бутильной группы на стадии формирования спирановой системы.

В случае осуществления каскада реакций “деароматизация арена/внутримолекулярная реакция аза-Михаэля” с использованием тимола **19** внутримолекулярное 1,4-сопряженное присоединение промежуточного 1-(2-аминофенил)-3,3-диметил-2-азаспиро[4.5]дека-1,6,9-триен-8-на **20p** протекает региоспецифично и приводит к образованию пирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-она **31**, который был выделен с выходом 35%. В этом случае из реакционной массы так же был выделен спира **20p** с выходом 26% (Схема 25).



Таким образом, мы разработали простой и эффективный метод “one-pot” синтеза новых 2,2-диметил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-онов на основе взаимодействия замещенных фенолов, изомасляного альдегида и 2-аминобензонитрила. Нами показана

возможность сочетания синтеза 2-азаспиро[4,5]дека-1,6,9-триен-8-онов и внутримолекулярного аза-присоединения по Михаэлю, и эффективность стратегии “внутримолекулярная деароматизация арена/внутримолекулярное 1,4-сопряженное присоединение” для получения сложных полициклических гетероциклов.

Биологическая активность некоторых синтезированных соединений

Соединения **3a**, **3b**, **3e-i**, **3l** и **11** были испытаны на антиоксидантную активность. Установлено, что антиоксидантные свойства в тесте гемолиза эритроцитов с перекисью водорода и в тесте железо-аскорбат индуцированного ПОЛ проявляют соединения **3a**, **3f**, **3g** и **11**. Соединения **3b**, **3g-i**, **10**, **11**, **14n**, **16d**, **18**, **20b-d**, **23d**, **23e** были испытаны на противомикробную активность, однако для данных веществ активность составила 250-1000 мкг/мл, т.е. соединения малоактивны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. Установлено, что реакция трехкомпонентной конденсации 2,6-диметиланизола, изомаляного альдегида и нитрилов протекает неселективно, и наряду с 1-R-замещенными 3,3-диалкил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен-8-онами образуются 1-R-7-метокси-3,3,6,8-тетраметил-3,4-дигидроизохинолины.

2. Впервые показана возможность использования 2,6- и 2,5-диалкилфенолов в качестве ароматической составляющей в реакции трехкомпонентной конденсации.

3. Разработан метод синтеза новых 1-R-7,9-диалкил-, 1-R-3,3,6,9-тетраметил- и 1-R-9-изопропил-3,3,6-триметил-3,3-диметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов на основе реакции трехкомпонентной конденсации 2,6- и 2,5-диалкилфенолов, изомаляного альдегида и нитрилов в условиях кислотного катализа.

4. Разработан простой и эффективный метод синтеза новых ранее неописанных 2,2-диметил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-онов на основе каскада реакций Байера, Риттера и Михаэля. Показана эффективность стратегии “внутримолекулярная деароматизация арена/внутримолекулярное 1,4-сопряженное присоединение” для получения сложных полициклических гетероциклов.

Основное содержание исследований изложено в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК:

1. Рожкова Ю.С., Галата (Хмелевская) К.А., Шкляев Ю.В., Ежикова М.А., Кодесс М.И. Конденсация 2,6-диметилфенола, изомаляного альдегида и нитрилов. Синтез 1-замещенных 2-азаспиро-[4,5]дека-6,9-диен- и 1,6,9-триен-8-онов // ЖОрХ.-2012.-Т.48.-№ 1.-С. 75-82.

2. Рожкова Ю.С., Галата К.А., Вшивкова Т.С., Шкляев Ю.В. Реакция Риттера. Синтез 1-R-3,3,7,9-тетраметил-2-азаспиро[4,5]дека-6,9-диен- и -1,6,9-триен-8-онов и 1-R-3,3,6,8-тетраметил-7-метокси-3,4-дигидроизохинолинов // ЖОрХ- 2013.-Т.49.-№ 7.- С. 1070-1076.

Прочие издания:

3. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Вшивкова Т.С., Стряпунина О.Г., Галата (Хмелевская) К.А., Трехкомпонентный синтез частично гидрированных азотсодержащих гетероциклов // В кн: “Современные аспекты химии гетероциклов”. МБФНП- Москва. 2010.-С. 192-201.

3. Рожкова Ю.С., Галата (Хмелевская) К.А., Стряпунина О.Г., Шкляев Ю.В. Конденсация 2,6-диметилфенола, изомаляного альдегида и нитрилов в условиях реакции Риттера // В кн: “Техническая химия. От теории к практике” – Пермь.-2010.-С.367-370.

5. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Перевощикова А.Н., Стряпунина О.Г., Вшивкова Т.С., Галата (Хмелевская) К.А. Влияние природы и количества заместителей на характер протекания гетероциклизации по Риттеру // Тезисы докладов всероссийской конференции “Органический синтез: химия и технология” – Екатеринбург.-2012.

6. Рожкова Ю.С., Галата (Хмелевская) К.А., Шкляев Ю.В. Синтез 2,2-диметил-2,3,7a,8-тетрагидропирроло[3,2-*l*]акридин-6(7H)-онов // Тезисы докладов всероссийской конференции “Органический синтез: химия и технология” – Екатеринбург.-2012.

7. Шкляев Ю.В., Рожкова Ю.С., Стряпунина О.Г., Вшивкова Т.С., Галата (Хмелевская) К.А., Перевощикова А.Н., Синтез азотсодержащих гетероциклов по реакции Риттера // Тезисы докладов второй всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексообразования”- Москва.-2012.-С. 41.
8. Галата (Хмелевская) К.А., Рожкова Ю.С., Шкляев Ю.В. Исследование реакции конденсации 2,5-диалкилфенолов , изомасляного альдегида и нитрилов // Тезисы докладов второй всероссийской научной конференции (с международным участием) “Успехи синтеза и комплексообразования”- Москва.-2012.-С.208.
9. Галата (Хмелевская) К.А., Рожкова Ю.С., Шкляев Ю.В. Конденсация 2,6-диалкилфенолов , изомасляного альдегида и нитрилов // Сборник материалов школы-конференции “Современные проблемы фундаментальной и прикладной химии”-Пермь.- 2011.-С.99.
10. Галата (Хмелевская) К.А., Рожкова Ю.С., Шкляев Ю.В. Исследование реакции конденсации 2,6-диметиланизола , изомасляного альдегида и нитрилов // Тезисы докладов всероссийской научной конференции “Успехи синтеза и комплексообразования”-Москва.-2011.-С. 209.
11. Галата (Хмелевская) К.А., Рожкова Ю.С., Вшивкова Т.С., Шкляев Ю.В. Исследование взаимодействия 2-метил-1-(3,5-диметил-4-метоксифенил)пропан-1-ола с метилтиоцианатом в условиях реакции Риттера // В кн: “Техническая химия. От теории к практике” - Пермь.-2010.-С.422-423.